

**OPTIMASI FORMULA TABLET *FAST DISINTEGRATING*  
Na-DIKLOFENAK DENGAN FLOWLAC 90, STARLAC,  
DAN TABLETTOSE 80 SEBAGAI PENGISI DENGAN  
METODE *SIMPLEX LATTICE DESIGN***



**Disusun sebagai salah satu syarat menyelesaikan Program Studi Strata I pada Fakultas Farmasi**

**Oleh:**

**HANINDYA PUSPITA ARUM**

**K 100 070 185**

**PROGRAM STUDI FARMASI  
FAKULTAS FARMASI  
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SURAKARTA  
2018**

**HALAMAN PERSETUJUAN**

**OPTIMASI FORMULA TABLET *FAST DISINTEGRATING*  
Na-DIKLOFENAK DENGAN FLOWLAC 90, STARLAC,  
DAN TABLETTOSE 80 SEBAGAI PENGISI DENGAN  
METODE *SIMPLEX LATTICE DESIGN***

**UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SURAKARTA**

**PUBLIKASI ILMIAH**

oleh:

**HANINDYA PUSPITA ARUM**

**K 100 070 185**

Telah diperiksa dan disetujui untuk diuji oleh:

Dosen Pembimbing



**Suprpto, M.Sc., Apt**

**NIK. 869**

**HALAMAN PENGESAHAN**

**OPTIMASI FORMULA TABLET *FAST DISINTEGRATING*  
Na-DIKLOFENAK DENGAN FLOWLAC 90, STARLAC,  
DAN TABLETTOSE 80 SEBAGAI PENGISI DENGAN  
METODE *SIMPLEX LATTICE DESIGN***

**UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SURAKARTA**

**OLEH**

**HANINDYA PUSPITA ARUM**

**K 100 070 185**

**Telah dipertahankan di depan Dewan Penguji  
Fakultas Farmasi  
Universitas Muhammadiyah Surakarta  
Pada hari jumat, 19 Januari 2018  
dan dinyatakan telah memenuhi syarat**

**Dewan Penguji:**

**1. Setyo Nurwaini, M.Sc., Apt.**

**(Ketua Dewan Penguji)**

**2. Teguh Imanto, M.Farm., Apt.**

**(Anggota I Dewan Penguji)**

**3. Suprpto, M.Sc., Apt.**

**(Anggota II Dewan Penguji)**

(.....)

(.....)

(.....)

**Dekan,**



**Aziz Saifudin, Ph.D., Apt.**

**NIK. 956**

## **PERNYATAAN**

Dengan ini saya menyatakan bahwa dalam naskah publikasi ini tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu perguruan tinggi dan sepanjang pengetahuan saya juga tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan orang lain, kecuali secara tertulis diacu dalam naskah dan disebutkan dalam daftar pustaka.

Apabila kelak terbukti ada ketidakbenaran dalam pernyataan saya di atas, maka akan saya pertanggungjawabkan sepenuhnya.

**Surakarta, 19 Januari 2018**

Penulis



**HANINDYA PUSPITA ARUM**

**K 100 070 185**

# OPTIMASI FORMULA TABLET *FAST DISINTEGRATING* Na-DIKLOFENAK DENGAN FLOWLAC 90, STARLAC, DAN TABLETTOSE 80 SEBAGAI PENGISI DENGAN METODE *SIMPLEX LATTICE DESIGN*

## Abstrak

Natrium diklofenak adalah obat anti-inflamasi nonsteroid dengan aktivitas analgesic, antipiretik, dan antiinflamasi yang mengalami metabolisme lintas pertama dan menghasilkan waktu paruh 1-2 jam. Bahan tambahan yang digunakan dalam pembuatan *fast disintegrating tablet* natrium diklofenak ini adalah flowlac 90, starlac, dan tablettose 80 yang merupakan multifungsi. Tujuan dari penelitian ini yaitu untuk mengetahui pengaruh penambahan flowlac 90, starlac, dan tablettose 80 sebagai pengisi terhadap sifat fisik dan formula optimum tablet *fast disintegrating natrium* diklofenak.

Penelitian ini dibuat dengan 3 konsentrasi bahan pengisi yang berbeda dengan menggunakan pendekatan *simplex lattice design* dan kemudian di analisis dengan program *design expert* 11 untuk mengetahui formula optimum. Parameter sifat alir dan kompresibilitas seperti kecepatan alir, sudut diam, *bulk density*, *tapped density*, *carr's index*, dan *housner ratio* di uji. Parameter sifat fisik tablet seperti keseragaman bobot, kekerasan, kerapuhan, *wetting time*, dan waktu hancur di evaluasi.

Hasil penelitian menunjukkan kombinasi flowlac 90, starlac, dan tablettose 80 sebagai pengisi dapat mempengaruhi sifat fisik tablet yaitu keseragaman bobot menjadi baik, kekerasan tablet naik, kerapuhan tablet naik, *wetting time* dan waktu hancur tablet menjadi lebih cepat. Dari hasil analisis menggunakan program *design expert* 11 dengan pendekatan *simplex lattice design* disimpulkan bahwa formula yang memiliki titik optimum yaitu pada konsentrasi flowlac 90, starlac, dan tablettose 80 (0,497:0,026:0,476).

**Kata Kunci:** natrium diklofenak, flowlac 90, starlac, tablettose 80, *simplex lattice design*, *fast disintegrating tablet*.

## Abstract

*Diclofenac sodium is a non steroidal anti inflammatory drug with analgesic, antipyretic, and anti inflammatory properties which undergoes extensive first pass metabolism resulting a terminal half life of 1 to 2 hours. Additives material used in this formulation of diclofenac sodium fast disintegrating tablet were flowlac 90, starlac, and tablettose 80 which are multifunctional. The aim of this research was to know the effects of adding flowlac 90, starlac, and tablettose 80 as diluents to the tablet properties and to find optimum formula of diclofenac sodium fast disintegrating tablets.*

*In this study, fast disintegrating tablets of diclofenac sodium using 3 different concentrations of each diluents by using simplex lattice design method and then analyzed using design expert 11. The pre compression parameters like angle of repose, bulk density, tapped density, carr's index, and housner ratio were tested. The post compression parameters like weight variation, hardness, friability, wetting time, and in vitro disintegration time were evaluated.*

*The results showed that the combination of flowlac 90, starlac, and tablettose 80 as diluents could affect the physical properties of the tablet that is the weight variation was good, the tablet hardness was increased, the friability tablet was increased, wetting time and disintegration tablet were increased. The results was then analyzed using design expert 11 with simplex lattice design method and concluded that formula with concentration of flowlac 90, starlac, and tablettose 80 (0,497:0,026:0,476) has optimum point.*

**Keywords:** *diclofenac sodium, flowlac 90, starlac, tablettose 80, simplex lattice design, fast disintegrating tablet.*

## 1. PENDAHULUAN

Tablet *fast disintegrating* dirancang untuk hancur dimulut tanpa bantuan air sehingga dapat membantu pasien yang mengalami kesulitan menelan dan meningkatkan kepatuhan pasien. Beberapa faktor yang dibutuhkan dalam pertimbangan pemilihan obat, bahan tambahan dan metode formulasi. Obat yang menghasilkan metabolit toksik dalam jumlah besar pada metabolisme lintas pertama dan di *gastrointestinal tract*, memiliki absorpsi yang baik dalam pemberian peroral dalam area sebelum mencapai lambung merupakan kandidat yang baik (Hannan *et al.*, 2016).

Natrium diklofenak adalah bentuk garam natrium diklofenak dari turunan asam asetat benzene dan obat anti-inflamasi nonsteroid dengan aktivitas analgesik, antipiretik, dan anti-inflamasi (Pubchem, 2017). Diklofenak dapat diabsorpsi dengan baik ketika diberikan secara peroral dan mengalami metabolisme lintas pertama yang menghasilkan waktu paruh 1-2 jam. Efek samping gastrointestinal yang sering terlihat dari pemberian peroral adalah pendarahan, ulserasi atau perforasi dinding usus (Panda *et al.*, 2013). Natrium diklofenak memiliki kelarutan yang sangat tinggi dibagian atas gastrointestinal sehingga memerlukan tindakan pelepasan obat yang cepat jika terjadi nyeri akut (Damodar *et al.*, 2014).

Flowlac 90 diproduksi dengan menggunakan metode *spray-drying* dari campuran suspensi kristal alfa laktosa monohidrat dalam larutan laktosa. Flowlac 90 dikembangkan untuk memberikan kompaktibilitas yang lebih baik dari flowlac 100. Sebagai tambahannya, ukuran partikel distribusinya membuat flowlac 90 hampir bebas debu. Keunggulan flowlac 90 yaitu memiliki sifat alir dan kompaktibilitas yang sangat baik, higroskopisitas rendah, stabilitas tinggi, dan waktu disintegrasi yang cepat (Meggle Excipients and Technology, 2017).

Starlac adalah eksipien *co-processed* yang terbuat dari 85% alfa laktosa monohidrat dan 15% starch dengan metode *spray drying*. Laktosa dan starch adalah bahan tambahan yang sering digunakan dalam formulasi dosis oral. Laktosa digunakan sebagai bahan pengencer. Starch sebagai bahan pengencer dan penghancur. Keuntungan starlac antara lain: waktu alir yang baik, waktu hancur tablet yang cepat, kecepatan hancur tablet yang tidak dipengaruhi oleh kekerasan tablet dan banyaknya bahan pelicin (Meggle Excipients and Technology, 2017).

Tablettose 80 diproduksi dengan menggunakan proses *continuous spray agglomeration*, air digunakan sebagai pengikat dan disemprotkan kedalam partikel laktosa yang terfluidasi, terbentuknya jembatan cair untuk menghasilkan gumpalan laktosa. Tablettose 80 dirancang khusus

untuk metode kempa langsung. Keuntungan tablettose 80 yaitu memiliki sifat alir dan kompaktibilitas yang sangat baik, higroskopisitas yang rendah, stabil, karakteristik campuran yang unggul, dan waktu disintegrasi yang cepat (Meggle Excipients and Technology, 2017).

Bahan *co-processed* berdasarkan pada formulasi tablet orodispersible terbukti dapat meningkatkan laju disintegrasi secara signifikan (Masareddy *et al.*, 2011). Kombinasi explotab dan starlac pada formulasi tablet *fast disintegrating* antasida dapat mempengaruhi sifat fisik tablet, semakin banyak starlac maka semakin meningkat kecepatan alir, kekerasan, menurunkan kerapuhan, dan meningkatkan waktu hancur tablet. Formula yang mengandung 10% explotab dan 12,3% starlac menunjukkan waktu hancur tercepat yaitu 1 menit 52 detik dan uji penetralan asam lambung yang memberikan peningkatan pH terbesar yaitu 1,17 (Marlita, 2010).

Formulasi donepezil hidroklorida menggunakan *crospovidone XL-10* sebagai *superdisintegrant* dan optimasi dengan menggunakan perbandingan dari ketiga kelas senyawa laktosa monohidrat sebagai pengisi (*starlac*, *flowlac*, dan *tablettose*) menunjukkan bahwa formula yang mengandung 50% *starlac* memiliki waktu larut tercepat yaitu waktu disintegrasi in vitro ( $21,7 \pm 1,67$  detik), waktu disintegrasi in vivo ( $24,0 \pm 1,05$  detik) dan waktu disintegrasi in vitro dalam air liur buatan ( $22,5 \pm 1,67$  detik). Produk ini memiliki potensi untuk dikomersialkan dan bisa menjadi solusi untuk ketidakpatuhan pasien alzheimer (Liew *et al.*, 2014).

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh kombinasi flowlac 90, starlac, dan tablettose 80 terhadap sifat fisik tablet dan untuk mendapatkan formula terbaik tablet *fast disintegrating* natrium diklofenak dengan metode *simplex lattice design* sebagai teknik optimasi.

## 2. METODE

### Pembuatan tablet natrium diklofenak dengan metode kempa langsung

Semua bahan ditimbang dan diayak dengan ayakan no. 40 mesh. Natrium diklofenak, flowlac90, starlac, tablettose 80, dan starach 1500 dicampur hingga homogen, ditambahkan Mg stearat, dan terakhir ditambahkan talk.

**Tabel 1. Formula tablet fast disintegrating natrium diklofenak**

	Na diklofenak	Flowlac 90	Starlac	Tablettose 80	Mg stearat	Talk	Starch 1500	Total
FI	25	190	0	0	5	10	20	250
FII	25	0	190	0	5	10	20	250
FIII	25	0	0	190	5	10	20	250
FIV	25	95	95	0	5	10	20	250
FV	25	95	0	95	5	10	20	250
FVI	25	0	95	95	5	10	20	250
FVII	25	63,3	63,3	63,3	5	10	20	250

### **Kecepatan alir serbuk**

Granul ditimbang dan dimasukkan kedalam corong melalui dinding corong secara melingkar yang ujung tangkainya tertutup. Penutup dibuka bersamaan dengan penekanan stopwatch. Diukur waktu yang dibutuhkan untuk seluruh granul mengalir (Voigt, 1984).

### **Sudut diam serbuk**

Ditimbang campuran serbuk dan dimasukkan kedalam corong secara perlahan-lahan. Penutup corong dibuka sehingga granul mengalir dan membentuk kerucut diatas bidang datar yang dilengkapi dengan kertas millimeter. Dihitung tinggi dan jari-jari kerucut dengan menggunakan rumus (Earle *et al.*, 2016) :

$$\theta = \tan^{-1} \frac{h}{r}$$

Keterangan :  $\theta$  adalah sudut diam, h adalah tinggi kerucut, r adalah jari-jari kerucut.

### **Bulk density**

Volumenometer kosong ditimbang, tuangkan serbuk secara perlahan kedalam gelas ukur volume 100 ml, berat serbuk ditimbang dan dihitung bulk density nya (Earle *et al.*, 2016) :

$$\text{Bulk density} = \frac{\text{berat serbuk}}{\text{bulk volume}}$$

### **Tapped density**

Pasangkan gelas ukur pada alat dan hidupkan alat. Dicatat perubahan volume setiap pengetapan pada tap ke- 12, 24, 36, 48, 50, 62, dan 74. Pengetapan diteruskan hingga serbuk tidak mengalami perubahan lagi (volume konstan). Besarnya *tapped density* dapat diungkapkan dalam persamaan berikut (Earle *et al.*, 2016) :

$$\text{Tapped density} = \frac{\text{berat serbuk}}{\text{volume pengetapan}}$$

### **Hausner ratio**

Hausner ratio dapat dihitung dengan persamaan (Arora and Sethi., 2013) :

$$\text{hausner's ratio} = \frac{\text{tapped density}}{\text{bulk density}}$$

### **Indeks carr's**

Indeks carr's dari masing-masing formula dihitung dengan menggunakan persamaan (Arora and Sethi., 2013) :

$$I = \frac{\text{tapped density} - \text{bulk density}}{\text{tapped density}} \times 100\%$$



### **Keseragaman bobot tablet**

Ditimbang 20 tablet satu-persatu, dihitung rata-rata tiap tablet. Bobot tablet tidak boleh menyimpang dari ketentuan farmakope Indonesia. Dihitung *standart deviation* (SD) dan *coeffisien of variation* (CV) dari tiap formula (Depkes RI, 1979).

$$CV = \frac{SD}{x}$$

Keterangan : CV adalah koefisien variasi, SD adalah simpangan baku, X adalah rata-rata bobot tablet.

### **Kekerasan tablet**

Sebuah tablet diletakkan pada ujung *hardness tester* dengan posisi vertikal. Sekrup diputar pada ujung yang lain sehingga tablet tertekan yang dinyatakan sebagai keadaan awal dengan skala nol. Pemutaran dilanjutkan sampai tablet pecah dan perhatikan skalanya, dibaca skalanya dan dicatat dalam satuan kg (Earle *et al.*, 2016).

### **Kerapuhan tablet**

Sejumlah tablet ditimbang seksama dengan neraca analitik, kemudian dimasukkan kedalam friability tester, diputar selama 4 menit atau dengan kecepatan 25 putaran per menit. Tablet dibebaskan dan ditimbang lagi. Kerapuhan tablet dihitung dengan rumus (Gupta *et al.*, 2011) :

$$kerapuhan = \frac{M1 - M2}{M1} \times 100\%$$

Keterangan : M1 adalah bobot tablet sebelum diuji, M2 adalah bobot tablet setelah diuji.

### **Wetting time**

Diletakkan 2 kertas saring didalam cawan petri berisi 10 ml metilen blue. Satu buah tablet diletakkan diatas kertas saring. Dicatat waktu yang dibutuhkan pewarna untuk mencapai permukaan tablet (Earle *et al.*, 2016).

### **Waktu hancur**

Dimasukkan enam tablet kedalam alat disintegration tester, setiap tabung di isi satu tablet. Alat dicelupkan kedalam medium aquadest dengan suhu  $37 \pm 2^\circ\text{C}$ , alat dijalankan dan dicatat waktunya (Depkes RI, 1995). Waktu hancur yang dapat diterima menurut farmakope eropa adalah dalam waktu 3 menit (Rameesa *et al.*, 2015).

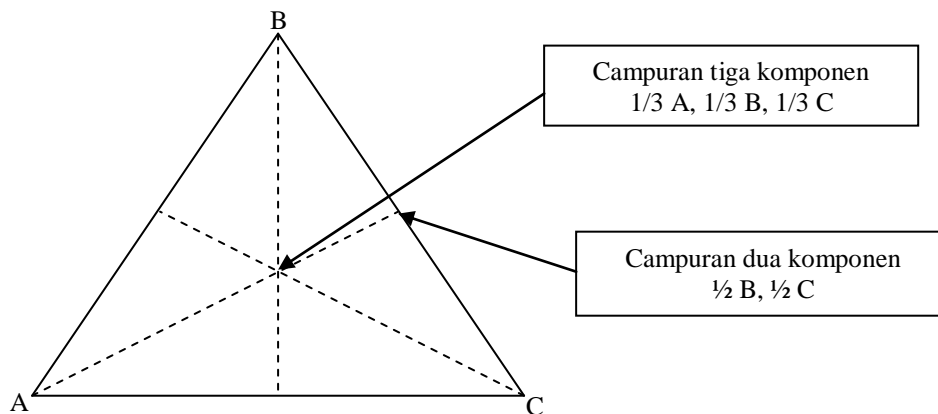
### **Optimasi *simplex lattice design***

*Simplex lattice design* digunakan untuk menentukan formula optimal dari campuran bahan, dalam desainnya jumlah total bagian komponen campuran dibuat tetap yaitu sama dengan satu bagian (Bolton, 1997).

Model statistik yang menggambarkan hubungan fungsional antara respon dengan 3 komponen variable bebas, yaitu:

$$Y = \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \beta_3 X_3 + \beta_{12} X_1 X_2 + \beta_{13} X_1 X_3 + \beta_{23} X_2 X_3 + \beta_{123} X_1 X_2 X_3$$

Dimana Y adalah variabel tergantung,  $\beta_1$  adalah koefisien regresi dari  $X_1$ ,  $\beta_{12}$  adalah koefisien regresi interaksi dari  $X_1$ - $X_2$ ,  $\beta_{123}$  adalah koefisien regresi dari interaksi  $X_1$ - $X_2$ - $X_3$ . *Simplex lattice design* untuk 3 komponen sistem digambarkan sebagai diagram segitiga sama sisi yang dapat dilihat pada Gambar 1.



Gambar 1. Diagram segitiga sama sisi menggambarkan system campuran 3 komponen

Untuk 3 komponen, persamaan diubah menjadi  $X_1 + X_2 + X_3 = 1$ . Koefisien diketahui dari perhitungan regresi dan Y adalah respon yang diinginkan. Nilai  $X_1$  ditentukan, maka nilai  $X_2$  dan  $X_3$  dapat dihitung. Setelah semua nilai telah didapat, dimasukkan kedalam garis maka akan didapatkan *contour plot* yang diinginkan (Bolton, 1997).

#### Analisis data dengan pendekatan teoritis

Data yang diperoleh dari penelitian dibandingkan dengan farmakope Indonesia dan kepustakaan lainnya.

#### Analisis data dengan pendekatan statistik

Data yang diperoleh dari penelitian dianalisis dengan program *Design Expert 11*.

### 3. HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

Pemeriksaan sifat fisik campuran serbuk yang dilakukan pada penelitian ini yaitu kecepatan alir, sudut diam, pengetapan, dan *hausner ratio*. Pengujian dilakukan untuk mengetahui campuran serbuk yang akan ditablet telah memenuhi persyaratan sehingga diharapkan akan menghasilkan tablet bermutu baik. Hasil pengujian sifat fisik campuran serbuk dapat dilihat pada tabel 2.

**Tabel 2. Hasil pengujian sifat fisik campuran serbuk**

	FI	FII	FIII	FIV	FV	FVI	FVII
Kec. Alir	25,44±0,76	15,93±3,54	19,17±2,20	20,55±0,48	21,47±4,31	23,21±2,14	21,82±1,58
Sudut diam	23,37±0,42	23,50±0,82	25,96±0,13	21,86±0,95	24,61±0,90	24,73±0,81	23,99±0,24
Pengetapan	9,18±0,83	11,68±0,71	10,88±1,40	9,31±0,85	11,43±0	9,39±0,81	9,95±0,08
Hausner ratio	1,10±0,01	1,13±0,01	1,12±0,02	1,10±0,01	1,13±0	1,10±0,01	1,11±0

Keterangan : FI adalah formula natrium diklofenak dengan flowlac 90, starlac, dan tablettose 80 (1:0:0); FII adalah formula natrium diklofenak dengan flowlac 90, starlac, dan tablettose 80 (0:1:0); FIII adalah formula natrium diklofenak dengan flowlac 90, starlac, dan tablettose 80 (0:0:1); FIV adalah formula natrium diklofenak dengan flowlac 90, starlac, dan tablettose 80 (0,5:0,5:0); FV adalah formula natrium diklofenak dengan flowlac 90, starlac, dan tablettose 80 (0,5:0:0,5); FVI adalah formula natrium diklofenak dengan flowlac 90, starlac, dan tablettose 80 (0:0,5:0,5); FVII adalah formula natrium diklofenak dengan flowlac 90, starlac, dan tablettose 80 (0,33:0,33:0,33).

Persamaan hasil uji sifat alir campuran serbuk berdasarkan pendekatan *simplex lattice design* dapat dilihat pada tabel 3.

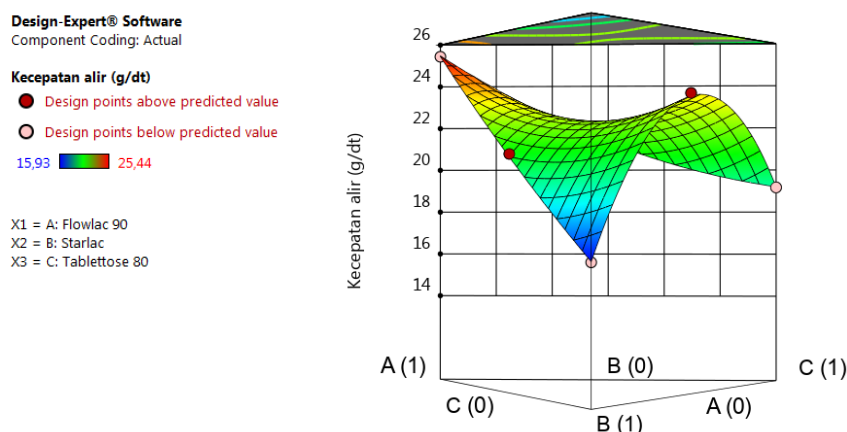
**Tabel 3. Hasil persamaan sifat alir berdasarkan pendekatan *simplex lattice design***

Uji	Persamaan
Kecepatan alir (g/detik)	$Y = 25,47X_1 + 15,96X_2 + 19,20X_3 - 1,15X_1X_2 - 3,95X_1X_3 + 22,03X_2X_3$
Sudut diam (°)	$Y = 23,34X_1 + 23,47X_2 + 25,93X_3 - 5,70X_1X_2 + 0,38X_1X_3 + 0,60X_2X_3$
Pengetapan (%)	$Y = 9,17X_1 + 11,67X_2 + 10,87X_3 - 4,36X_1X_2 + 5,72X_1X_3 - 7,44X_2X_3$
Hausner ratio	$Y = 1,09X_1 + 1,13X_2 + 1,12X_3 - 0,06X_1X_2 + 0,08X_1X_3 - 0,096X_2X_3$

Keterangan : X1 adalah fraksi komponen flowlac 90, X2 adalah fraksi komponen starlac, X3 adalah fraksi komponen tablettose 80.

Kecepatan alir menunjukkan sejumlah granul yang mengalir tiap detik dan bertujuan untuk mengetahui apakah granul dapat mengalir dengan baik pada mesin tablet. Mudah tidaknya aliran granul dapat dipengaruhi oleh banyaknya granul, sifat permukaan granul, dan kelembabannya. Profil persamaan statistik kecepatan alir dengan menggunakan pendekatan *simplex lattice design* (tabel 3) menunjukkan adanya interaksi positif antara starlac dan tablettose 80 sebesar 22,03, interaksi negatif sebesar 3,95 antara flowlac 90 dan tablettose 80, dan interaksi yang juga negatif antara flowlac 90 dengan starlac sebesar 1,15.

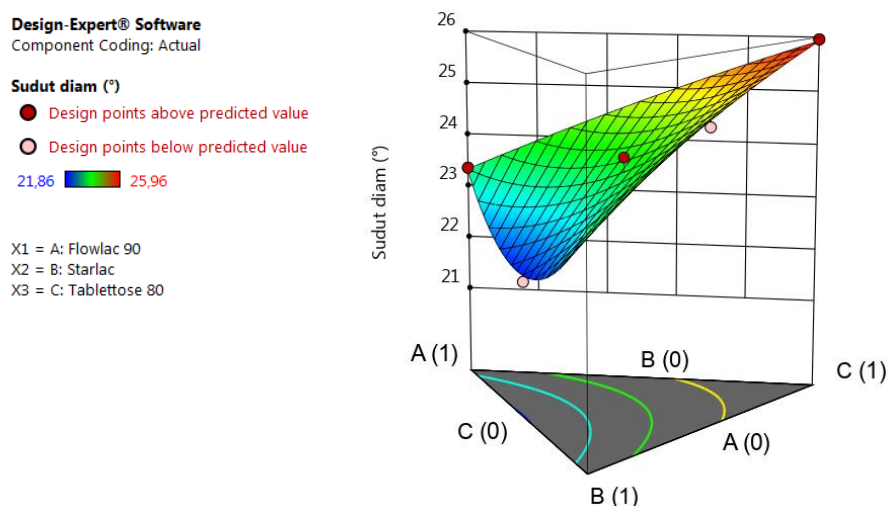
Profil kecepatan alir dengan pendekatan *simplex lattice design* menunjukkan bahwa flowlac 90 memberikan efek yang paling signifikan terhadap kecepatan alir serbuk yang dapat dilihat pada Gambar 2.



**Gambar 2. Profil kecepatan alir berdasarkan pendekatan *simplex lattice design***

Sudut diam merupakan karakteristik sifat alir yang berhubungan erat dengan kohesifitas antar partikel penyusun. Hasil penelitian menunjukkan semua formula mempunyai sudut diam  $< 25$  sehingga menghasilkan granul yang sangat mudah mengalir kecuali formula 3 yang memiliki sudut diam  $> 25$  yang menunjukkan bahwa campuran serbuk memiliki aliran yang baik (tabel 2).

Persamaan statistik sudut diam (tabel 3) menunjukkan terjadinya interaksi positif antara flowlac 90 dengan tablettose 80 sebesar 0,38 dan interaksi yang juga positif antara starlac dengan tablettose 80 sebesar 0,60 sedangkan interaksi antara flowlac 90 dan starlac menunjukkan interaksi negatif sebesar 5,70 dimana kombinasi antara flowlac 90 dan starlac menaikkan besarnya sudut diam. Profil sudut diam dengan pendekatan *simplex lattice design* menunjukkan bahwa tablettose 80 memberikan efek yang paling signifikan terhadap sudut diam serbuk. Profil sudut diam dapat dilihat pada Gambar 3.

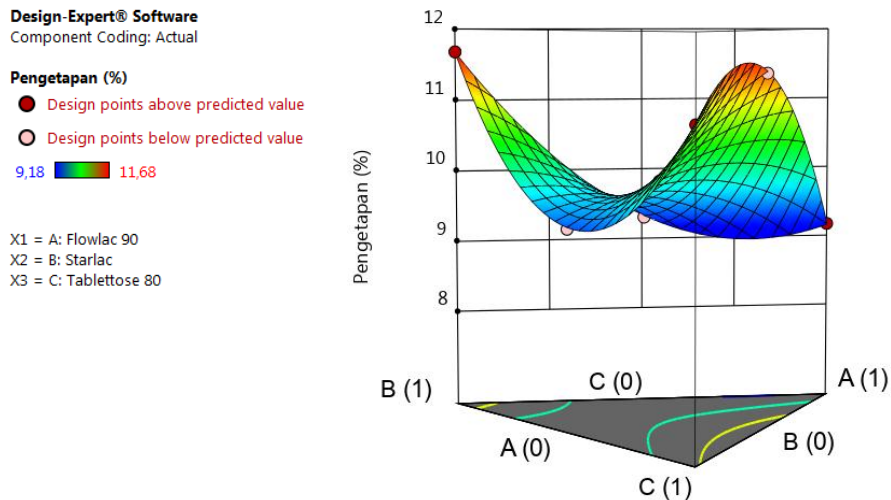


**Gambar 3. Profil sudut diam berdasarkan pendekatan *simplex lattice design***

Metode pengetapan dapat digunakan untuk mengukur sifat alir granul yaitu dengan mengamati penurunan volume setumpuk granul akibat hentakan dan getaran. Hasil penelitian menunjukkan bahwa formula 1, 4, 5, dan 7 memiliki indeks pengetapan  $< 10$  yang menunjukkan bahwa formula tersebut mempunyai sifat alir yang sangat baik sedangkan formula 2, 3, dan 5 memiliki indeks pengetapan  $> 10$  yang menunjukkan bahwa ketiga formula tersebut memiliki sifat alir yang baik (tabel 2). Dari hasil persamaan berdasarkan pendekatan *simplex lattice design* (tabel 3) dapat dilihat bahwa terjadi interaksi negatif antara flowlac 90 dan starlac sebesar 4,36 begitupun antara starlac dengan tablettose sebesar 7,44. Namun terjadi interaksi yang positif antara flowlac 90 dengan tablettose 80 sebesar 5,72.

Profil hasil pengetapan dengan pendekatan *simplex lattice design* dengan menggunakan program *design expert 11* menunjukkan bahwa starlac memberikan efek yang signifikan terhadap

hasil pengetapan. Profil pengetapan berdasarkan pendekatan *simplex lattice design* dapat dilihat pada Gambar 4.

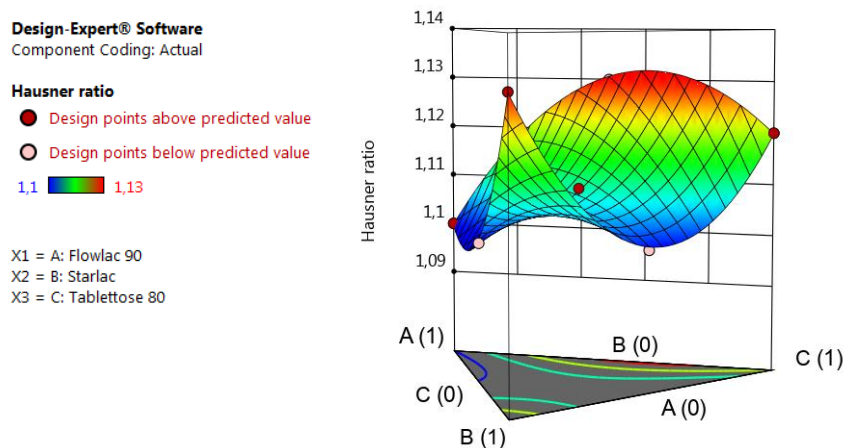


**Gambar 4. Profil pengetapan berdasarkan pendekatan *simplex lattice design***

*Hausner ratio* merupakan salah satu metode dalam menetapkan sifat alir serbuk atau granul dengan cara mengukur *tapped density* dan *bulk density*. Rasio  $< 1,00$  menunjukkan sifat alir yang sangat baik, sedangkan rasio  $> 1,60$  menunjukkan sifat alir yang sangat-sangat buruk. Berdasarkan data hasil pada Tabel 3 dapat dilihat bahwa formula 1, 4, 6, dan 7 menunjukkan sifat alir yang sangat baik, sedangkan formula 2, 3, dan 5 menunjukkan sifat alir yang baik.

Dari hasil persamaan *hausner ratio* berdasarkan pendekatan *simplex lattice design* (tabel 3) dapat dilihat bahwa terjadi interaksi negatif sebesar 0,06 antara flowlac 90 dengan starlac, interaksi positif sebesar 0,08 antara flowlac 90 dengan tablettose 80, dan terjadi interaksi negatif antara starlac dengan tablettose 80 sebesar 0,096.

Profil *hausner ratio* dengan pendekatan *simplex lattice design* menunjukkan bahwa campuran starlac dengan tablettose 80 memberikan efek yang signifikan terhadap sifat alir serbuk. Profil *hausner ratio* dapat dilihat pada Gambar 5.



**Gambar 5. Profil *hausner ratio* berdasarkan pendekatan *simplex lattice design***

Setelah dilakukan uji sifat alir maka selanjutnya dilakukan penabletan dan uji sifat fisik tablet yang meliputi keseragaman bobot tablet, kekerasan tablet (kg), kerapuhan tablet (%), *wetting time* (detik), dan waktu hancur tablet (detik). Salah satu masalah yang sering muncul pada saat pembuatan tablet adalah *capping* yang terjadi pada formula 3. Hal ini dapat terjadi segera setelah keluar dari cetakan atau setelah beberapa waktu kemudian dalam penyimpanan. *Capping* disebabkan oleh adanya udara yang ikut terkempa sehingga setelah tablet keluar dari cetakan udara beraksi ikut mendesak keluar. Hal ini sering terjadi apabila partikel bahan sangat halus. Gesekan yang tidak lancar antara stempel dan matris juga dapat memicu terjadinya *capping*. Hasil uji sifat fisik tablet dapat dilihat pada Tabel 4.

**Tabel 4. Hasil pemeriksaan sifat fisik tablet**

	Keseragaman bobot (CV)	Kekerasan (kg)	Kerapuhan (%)	Wetting time (detik)	Waktu hancur (detik)
FI	1,23	4,92±0,69	-	98,77±3,72	95,20±15,78
FII	1,89	6,21±0,63	-	154,17±13,78	113,93±26,08
FIV	1,63	5,56±0,63	-	219,23±7,43	115,53±33,85
FV	4,42	3,47±0,76	-	139,83±57,17	76,63±6,07
FVI	1,52	5,44±0,87	0,63±0,09	103,20±11,59	120,7±28,14
FVII	1,64	5,35±0,61	-	125,80±0,62	83,3±4,39

Keterangan : FI adalah formula natrium diklofenak dengan flowlac 90, starlac, dan tablettose 80 (1:0:0); FII adalah formula natrium diklofenak dengan flowlac 90, starlac, dan tablettose 80 (0:1:0); FIV adalah formula natrium diklofenak dengan flowlac 90, starlac, dan tablettose 80 (0,5:0,5:0); FV adalah formula natrium diklofenak dengan flowlac 90, starlac, dan tablettose 80 (0,5:0:0,5); FVI adalah formula natrium diklofenak dengan flowlac 90, starlac, dan tablettose 80 (0:0,5:0,5); FVII adalah formula natrium diklofenak dengan flowlac 90, starlac, dan tablettose 80 (0,33:0,33:0,33); - adalah gagal (tablet terbelah).

Persamaan hasil uji sifat fisik tablet dengan pendekatan *simplex lattice design* menggunakan program *design expert* 11 dapat dilihat pada Tabel 5.

**Tabel 5. Hasil persamaan sifat fisik tablet dengan pendekatan *simplex lattice design***

Uji	Persamaan
Keseragaman bobot CV (%)	$Y = 1,23X_1 + 1,89X_2 + 12,40X_3 + 0,28X_1X_2 - 9,58X_1X_3 - 22,50X_2X_3$
Kekerasan (kg)	$Y = 4,92X_1 + 6,21X_2 - 1,40X_3 - 0,02X_1X_2 + 6,84X_1X_3 + 12,14X_2X_3$
Wetting time (dt)	$Y = 98,77X_1 + 154,17X_2 + 463,90X_3 + 371,04X_1X_2 - 566,02X_1X_3 - 823,34X_2X_3$
Waktu hancur (dt)	$Y = 95,20X_1 + 113,93X_2 + 292,61X_3 + 43,86X_1X_2 - 469,10X_1X_3 - 330,28X_2X_3$

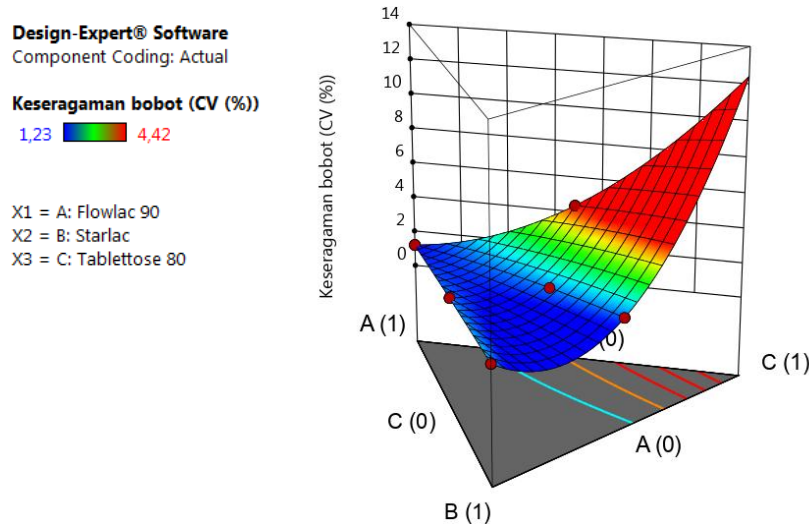
Keterangan : X1 adalah fraksi komponen flowlac 90, X2 adalah fraksi komponen starlac, X3 adalah fraksi komponen tablettose 80.

Keseragaman bobot tablet berhubungan dengan keseragaman kadar zat aktif dan efek terapeutik. Farmakope Indonesia III mensyaratkan bahwa tablet tidak bersalut dengan bobot rata-rata 151 mg – 300 mg, jika ditimbang satu-persatu, tidak boleh lebih dari dua tablet yang bobotnya menyimpang lebih dari 7,5% dan tidak satupun tablet yang bobotnya menyimpang lebih dari 15% dari bobot rata-ratanya. Hasil pemeriksaan keseragaman bobot (tabel 4) menunjukkan semua formula mempunyai harga CV kurang dari 5% dan tidak ada penyimpangan bobot tablet.

Persamaan statistik keseragaman bobot tablet dengan pendekatan *simplex lattice design* menggunakan program *design expert* 11 (tabel 5) menunjukkan adanya interaksi negatif sebesar 9,58

antara flowlac 90 dengan tablettose 80 dan interaksi negatif terbesar terjadi antar campuran starlac dengan tablettose 80 sebesar 22,50.

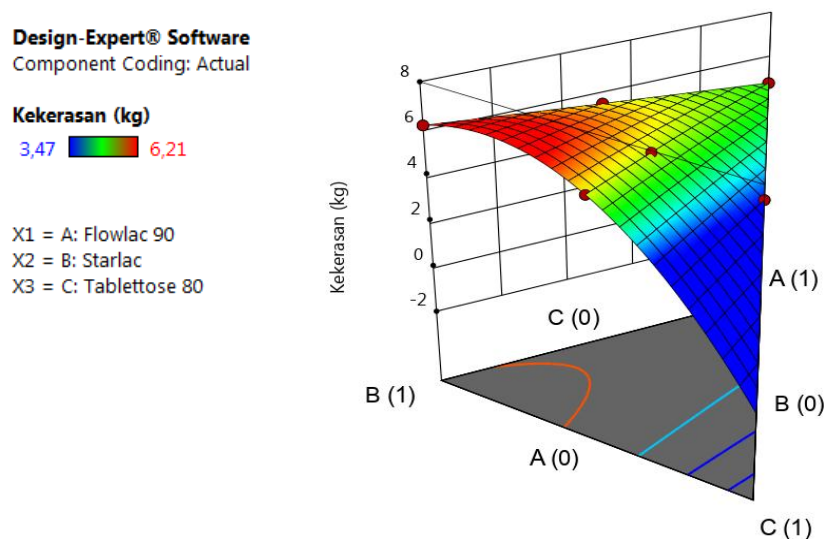
Profil CV yang diperoleh berdasarkan pendekatan *simplex lattice design* menunjukkan bahwa tablettose 80 memberikan efek yang signifikan terhadap keseragaman bobot tablet yang dapat dilihat pada Gambar 5.



Gambar 5. Profil CV berdasarkan pendekatan *simplex lattice design*

Tablet diharuskan untuk memiliki kekerasan tertentu agar dapat tahan terhadap tekanan mekanik seperti guncangan, benturan dan keretakan tablet selama pengemasan, penyimpanan, dan transportasi sampai ke konsumen. Hasil pemeriksaan kekerasan tablet (tabel 4) untuk semua formula yaitu antara 3,47-6,21 kg.

Berdasarkan persamaan statistik kekerasan tablet dengan pendekatan *simplex lattice design* (tabel 5) menunjukkan adanya interaksi negatif sebesar 0,02 antara flowlac 90 dengan starlac. Profil kekerasan tablet berdasarkan pendekatan *simplex lattice design* menunjukkan bahwa starlac memberikan efek yang signifikan terhadap kekerasan tablet yang dapat dilihat pada Gambar 6.



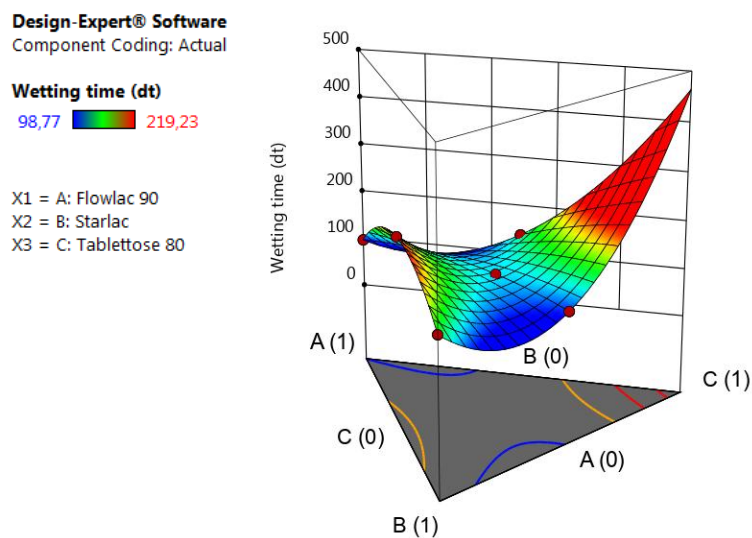
Gambar 6. Profil kekerasan tablet berdasarkan pendekatan *simplex lattice design*

Pemeriksaan kerapuhan tablet bertujuan untuk mengukur kekuatan antar partikel yang ditandai dengan hilangnya sebagian massa tablet dimana tablet mengalami guncangan, benturan, serta gesekan. Hasil pemeriksaan kerapuhan tablet pada formula 1, 2, 4, 5, dan 7 mengalami kegagalan dimana tablet terbelah menjadi dua bagian sedangkan pada formula 6 didapat hasil kerapuhan tablet sebesar 0,63%.

Waktu pembasahan tablet atau *wetting time* berhubungan dengan sudut kontak untuk mengetahui sifat disintegrasi tablet dimana waktu pembasahan yang cepat menunjukkan disintegrasi tablet yang lebih cepat. Hasil pemeriksaan *wetting time* dapat dilihat pada Tabel 4. Dapat dilihat bahwa *wetting time* tercepat adalah 98,77 detik atau 1 menit 38,77 detik.

Persamaan statistik *wetting time* dengan pendekatan *simplex lattice design* (tabel 5) menunjukkan adanya interaksi negatif antara flowlac 90 dengan starlac sebesar 566,02 dan interaksi negatif terbesar terjadi pada campuran antara starlac dengan tablettose 80 sebesar 823,34.

Profil *wetting time* yang didapat dari persamaan berdasarkan pendekatan *simplex lattice design* menunjukkan bahwa tablettose 80 memberikan efek yang signifikan terhadap waktu pembasahan tablet. Profil *wetting time* berdasarkan pendekatan *simplex lattice design* dapat dilihat pada Gambar 7.



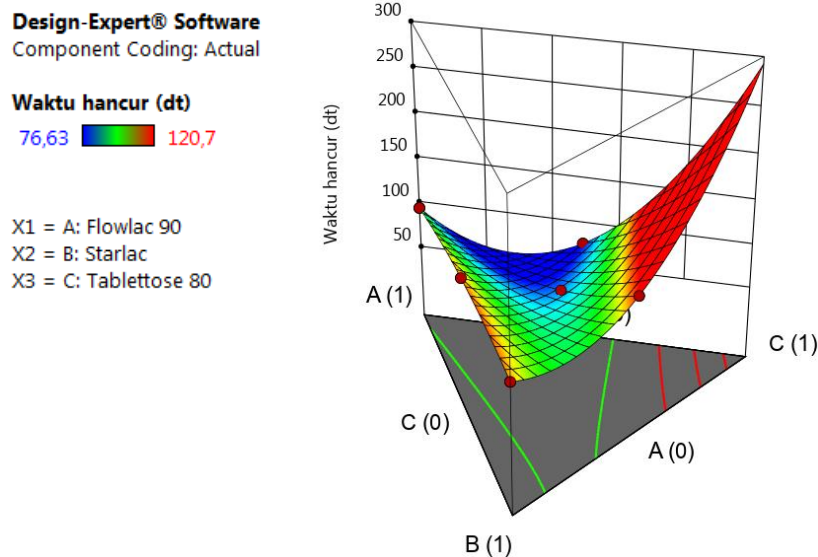
**Gambar 7. Profil *wetting time* berdasarkan pendekatan *simplex lattice design***

Menurut farmakope Indonesia (1979) waktu hancur adalah waktu yang diperlukan untuk hancurnya tablet dalam medium yang sesuai. Rameesa (2015) mengklaim bahwa waktu hancur yang lebih diterima untuk tablet *orodispersible/fast disintegrating* adalah dalam waktu 3 menit. Dapat dilihat pada tabel 4 menunjukkan waktu hancur untuk semua formula < 3 menit atau < 180 detik.



Persamaan statistik waktu hancur tablet (tabel 5) menunjukkan terjadinya interaksi negatif sebesar 330,28 antara starlac dengan tablettose 80 dan interaksi negatif terbesar terjadi antara campuran flowlac 90 dengan starlac sebesar 469,10.

Profil waktu hancur dari persamaan dengan pendekatan *simplex lattice design* menunjukkan bahwa tablettose 80 memberikan efek yang signifikan terhadap waktu hancurnya tablet. Profil waktu hancur dapat dilihat pada Gambar 8.



**Gambar 8.** Profil waktu hancur berdasarkan pendekatan *simplex lattice design*

Formula optimum adalah formula yang diperoleh dari hasil penentuan titik optimum dari persamaan sifat campuran serbuk dan sifat fisik tablet dengan menggunakan program *Design Expert* 11. Untuk pembobotannya disesuaikan dengan besarnya pengaruh masing-masing respon yang dapat dilihat pada Tabel 6.

**Tabel 6. Pembobotan uji tablet fast disintegrating**

Uji	Batas bawah	Batas atas	Keterangan
Kecepatan alir	14	26	Maksimal
Sudut diam	20	26	Minimal
Pengetapan	8	12	Minimal
Rasio <i>hausner</i>	1	2	Minimal
Keseragaman bobot	1	5	Minimal
Kekerasan	2	4	Minimal
Kerapuhan	0,63	0,63	None
<i>Wetting time</i>	97	220	Minimal
Waktu hancur	75	121	Minimal

Dari pembobotan diatas didapat titik optimum yang memiliki *desirability* sebesar 0,394. Profil titik optimum melalui pendekatan simplex lattice design dapat dilihat profilnya pada Gambar 9.

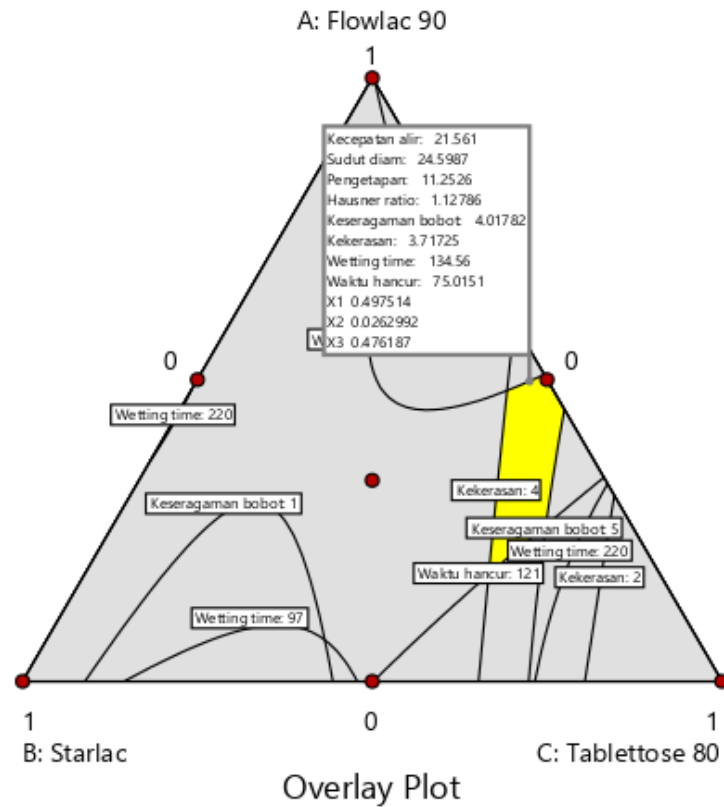
Design-Expert® Software  
Component Coding: Actual

#### Overlay Plot

Kecepatan alir  
Sudut diam  
Pengetapan  
Hausner ratio  
Keseseragaman bobot  
Kekerasan  
Wetting time  
Waktu hancur

● Design Points

X1 = A: Flowlac 90  
X2 = B: Starlac  
X3 = C: Tablettose 80



Gambar 9. Profil *desirability* titik optimum berdasarkan pendekatan *simplex lattice design*

Formula optimum yang terpilih berdasarkan pendekatan *simplex lattice design* dengan menggunakan program *design expert* 11 yaitu formula yang memiliki respon tertinggi. Hasil perhitungan diperoleh bahwa formula yang mengandung konsentrasi flowlac 90, starlac, dan tablettose 80 (0,497:0,026:0,476) memiliki respon yang paling tinggi.

#### 4. PENUTUP

Formula sediaan tablet *fast disintegrating* natrium diklofenak dengan flowlac 90, starlac, dan tablettose 80 terbukti dapat mempengaruhi sifat fisik tablet yaitu keseragaman bobot menjadi baik, kekerasan tablet naik, kerapuhan naik, *wetting time* dan waktu hancur tablet lebih cepat. Kombinasi flowlac 90, starlac, dan tablettose 80 sebagai pengisi menghasilkan formula optimum tablet *fast disintegrating* natrium diklofenak pada perbandingan konsentrasi (0,497:0,026:0,476).

Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut dengan menggunakan bahan penghancur super seperti sodium starch glikolat dan ditambahkan bahan pemanis agar diperoleh tablet yang disukai oleh konsumen. Perlu dilakukan penelitian kembali untuk memperoleh kadar zat aktif dan titik optimum yang kemudian dilakukan pengujian terhadap persamaan optimasi yang diperoleh.

## DAFTAR PUSTAKA

- Arora P., and Sethi V.A., 2013, Orodispersible Tablets: A Comprehensive Review, *International Journal of Research and Development in Pharmacy and Life Sciences*, Vol. 2, No. 2, 270-284.
- Bolton S., 1997, *Pharmaceutical Statistical Partical and Clinical Application*, Third Edition, Marcel Dekker, Inc., New York.
- Damodar R., Movva B., PN Mallikarjun., Pasumarthy C., Kona N., and PV Varsha., 2014, Formulation and Evaluation of Fast Dissolving Tablets of Diclofenac Sodium by Novel Hole Technology, *Journal of Molecular Pharmaceutics and organic Process Research*, Vol. 2, Issue 2.
- Depkes RI, 1979, *Farmakope Indonesia*, Edisi ketiga, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta.
- Depkes RI, 1995, *Farmakope Indonesia*, Edisi IV, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta.
- Earle R.R., Ayalasomayajula L.U., Raju A.N., Kumari K.T., and Kumar P.R., 2016, Formulation and Evaluation of Diclofenac Sodium Oro Dispersible Tablets Using Different Superdisintegrants by Direct Compression Technique, *Der Pharmacia Lettre*, 8 (8): 227-238.
- Gupta A.K., Mittal A., and Jha K.K., 2011, Fast Dissolving Tablet-A Review, *The Pharma Journal*, Vol. 1, No. 1.
- Hannan P.A., Khan J.A., Khan A., and Saifullah S., 2016, *Oral Dispersible System: A New Approach in Drug Delivery System*, terdapat di: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4852571/> [diakses tanggal 18 september 2017].
- Liew K.B., Tan Y.T.F., and Peh K.K., 2014, *Taste-masked and Affordable Donepezil Hydrochloride Orally Disintegrating Tablet as Promising Solution for Non-compliance in Alzheimer's Disease Patients*, terdapat di: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/labs/articles/24495273/> [diakses tanggal 25 september 2017].
- Marlita D.S., 2010, Formulasi Sediaan Tablet *Fast Disintegrating* Antasida dengan Explotab sebagai Bahan Penghancur dan Starlac sebagai Bahan Pengisi, *Skripsi*, Fakultas Farmasi, Universitas Muhammadiyah Surakarta, Surakarta.
- Masareddy R., Kokate A., and Shah V., 2011, Development of Orodispersible Tizanidine HCL Tablets Using Spray Dried Coprocessed Exipient Bases, *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 73 (4): 392-396.
- Meggle Excipients and Technology, 2017, *Flowlac 90*, terdapat di: <https://www.meggle-pharma.com/en/lactose/9-flowlac-90.html> [Diakses pada 14 Maret 2017].
- Meggle Excipients and Technology, 2017, *Starlac*, terdapat di: <https://www.meggle-pharma.com/en/lactose/14-starlac.html> [Diakses pada 14 Maret 2017].
- Meggle Excipients and Technology, 2017, *Tablettose 80*, terdapat di: <https://www.meggle-pharma.com/en/lactose/7-tablettose-80.html> [Diakses pada 14 Maret 2017].
- Panda B.P., Patro C.S., Kesharwani D., and Rao M.E.B., 2013, Optimization of Diklofenac Sodium Orodispersible Tablets with Natural Disintegrants using Response Surface Methodology, *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Nanotechnology*, Volume 6, Issue 3.

- Pubchem, 2017, *Diclofenac Sodium*, terdapat di:  
[https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Diclofenac\\_sodium](https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Diclofenac_sodium) [Diakses tanggal 15 Juni 2017].
- Rameesa C.K., and Drisya M.K., 2015, Orodispersible Tablet: a Patient Friendly Dosage Form (a Review), *Bali Medical Journal*, Vol. 4, Number 1: 17-20
- Rowe R.C., Sheskey P.J., and Quinn M.E., 2009, *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, Sixth Edition, Royal Pharmaceutical Society of Great Britain London, UK.
- Voigt R., 1984, *Buku Pelajaran Teknologi Farmasi*, Edisi V, diterjemahkan oleh Soendani, N., Gadjah Mada University Press, Yogyakarta.